



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/135	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/37198 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. November 1996 (28.11.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02204 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Mai 1996 (22.05.96) (30) Prioritätsdaten: 195 19 056.4 24. Mai 1995 (24.05.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KLINGE PHARMA GMBH [DE/DE]; Berg-am-Laim-Strasse 129, D-81673 München (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EISENBURGER, Rolf [DE/DE]; Rathausstrasse 4, D-85614 Kirchseeon (DE). HOFER, Josef [DE/DE]; Bernauerstrasse 7, D-85567 Grafing (DE). JANK, Peter [DE/DE]; Kiefernstrasse 13, D-85649 Brunnal (DE). LAICHER, Arnim [DE/DE]; Edelweißstrasse 3, D-81541 München (DE). SEIBEL, Klaus [DE/DE]; Haberlstrasse 9, D-82166 Gräfelfing (DE). STANISLAUS, Friedrich [DE/DE]; Halserspitzstrasse 12, D-81673 München (DE). (74) Anwälte: KOLB, Helga usw.; Hoffmann, Eitle & Partner, Arabellastrasse 4, D-81925 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: USE BY INHALATION OF ANTIDEPRESSANTS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA (54) Bezeichnung: INHALATIVE VERWENDUNG VON ANTIDEPRESSIVA ZUR BEHANDLUNG VON ASTHMA (57) Abstract <p>The description relates to the use of tri and/or tetracyclic antidepressants, especially maprotiline, for the treatment of asthma and/or respiratory conditions by inhalation, and an inhalable pharmaceutical preparation containing them.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird die Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva, insbesondere von Maprotilin, zur Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen mittels inhalatorischer Applikation beschrieben, sowie eine diese enthaltende pharmazeutische Zubereitung zur inhalatorischen Applikation.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Inhalative Verwendung von Antidepressiva zur Behandlung von Asthma

Die vorliegende Erfindung betrifft die Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von Antidepressiva, in erster Linie Maprotilin, sowie diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wie z.B. von Asthma, auf inhalatorischem Weg.

Unter Asthma versteht man eine variable, reversible Verengung der Luftwege, die durch einen komplexen entzündlichen Prozeß in den Lungen ausgelöst wird. In den meisten Fällen entsteht dieser Prozeß dadurch, daß entsprechend sensitive atopische Menschen bestimmte Antigene einatmen (exogenes Asthma). Bei manchen Patienten wird der Prozeß jedoch durch andere Mechanismen verursacht, über die bisher wenig bekannt ist, bei denen aber keine allergische Reaktion stattfindet (spezifisches Asthma). Die Krankheit besteht daher aus zwei Komponenten, nämlich einem Spasmus der Bronchi (oder Atemröhren) und der Entzündung bzw. Schwellung der Atemröhre.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Antidepressiva ist noch nicht geklärt. Es existieren jedoch zahlreiche experimentelle Befunde, wonach die Antidepressiva in den Neurotransmitter-Stoffwechsel sowie die Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkung eingreifen.

Dies geschieht durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt ins Axoplasma, außerdem blockieren sie in unterschiedlichem

Ausmaß Neurotransmitter-Rezeptoren, u.a. cholinerge, α -adrenerge und Histamin-Rezeptoren. Die Reuptake-Blockade ist bei den einzelnen Substanzen verschieden stark ausgeprägt.

Früher brachte man eine Hemmung des Noradrenalin-Reuptakes mit einer Antriebssteigerung, und eine Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin mit einer Stimmungsaufhellung in Zusammenhang. Eine solche Korrelation ist jedoch trotz der Übereinstimmung des Wirkungsprofils einer Reihe von Antidepressiva mit ihrer Reuptake-Beeinflussung sehr fraglich, nicht zuletzt deshalb, weil einige neuere Substanzen, wie z.B. das als Antihistaminikum und Antidepressivum wirkende Mianserin, die Neurotransmitter-Wiederaufnahme trotz guter klinischer Wirksamkeit praktisch nicht mehr unterdrücken. Mit der Beeinflussung des Neurotransmitter-Reuptakes kann somit ein antidepressiver Effekt nur teilweise erklärt werden. Dies geht auch daraus hervor, daß die Wiederaufnahmehemmung innerhalb kurzer Zeit nach Applikation, der antidepressive Effekt dagegen erst nach einer Latenz von Tagen bis Wochen eintritt. Man nimmt heute an, daß sich infolge der durch die Antidepressiva veränderten Monoamin-Konzentrationen im synaptischen Spalt sowie durch direkte Rezeptorblockade die Rezeptordichte der verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptoren ändert (z.B. Down-Regulation von β -Rezeptoren, Up-Regulation von α_1 -Rezeptoren). Die antidepressive Wirkung wäre dementsprechend durch einen regulativen Eingriff in die zentrale noradrenerge und serotoninerge Neurotransmission zu erklären (vgl. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 6. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, 1991).

Maprotilin (N-Methyl-9,10-ethanoanthracen-9(10H)-propanamin) gehört zur Gruppe der tetracyclischen Antidepressiva.

Maprotilin ist handelsüblich zur peroralen Verabreichung in Form von Filmtabletten mit 25 bis 75 mg Wirkstoffgehalt und in Ampullen zur intravenösen Gabe erhältlich. Die Tageshöchstdosis beträgt ca. 150 mg.

In Kombination mit anderen Wirkstoffen wird Maprotilin für weitere Indikationen eingesetzt.

So beschreibt die JP-A-58105916 Antitumorrezepturen, die Vincristin (einen Mitosehemmer und ein Chemotherapeutikum gegen Krebs), Vinblastin (einen Mitosehemmer und ein Tumortheraeutikum) oder das antibiotisch wirkende Doxorubicin (Adriamycin) in Kombination mit Maprotilin enthalten. Wird eine solche Rezeptur Tieren mit Tumoren verabreicht, so verbessert Maprotilin die Wirkstoffakkumulation in den Tumoren und verringert die Wirkstoffresistenz auf ein Minimum. So wurde Vincristin-Sulfat in NaCl und Benzylalkohol-haltigem Wasser gelöst und mit einer Maprotilinlösung vereinigt. Durch Zugabe von Maprotilin zu Vincristin-Formulierungen verringert sich der IC₅₀ (d.h. die Wirkstoffkonzentration, die das Tumorstwachstum um 50 % hemmt) gegen Maus-Aszites-Tumor in vitro von 60 auf 4,7 ng/ml.

Die US-A-4788189 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von Entzugsserscheinungen bei Rauchern, bei denen dem Patienten eine bestimmte anfängliche Menge an Clonidin-Hydrochlorid zugegeben wird, und zwar gleichzeitig mit einem Imipramin-Derivat, um die blockierende Wirkung des Clonidin-Hydrochlorids zu verstärken; als Imipramin-Derivate werden neun chemisch verwandte Analoga genannt, unter ihnen auch Maprotilin, und insbesondere Amitriptylin.

Die US-A-4977145 beschreibt ein Verfahren zur Inhibierung oder zur Behandlung von Depressionen durch Verabreichung eines ACE-Inhibitors allein oder in Kombination mit antidepressiv wirkenden Mitteln; als antidepressiv wirkende Mittel werden unter vielen anderen, wie z.B. Lithium, Doxepin-HCl Amitriptylin-HCl usw. auch Maprotilin genannt.

Auch die EP-B-0293714 ist auf ein Verfahren zur Verwendung von calciumantagonistisch wirksamen Dihydropyridinen der dort angegebenen Formel (I) gerichtet, sowie auf antidepressive Kombinationspräparate mit überadditiv verstärkter Wirkung, die neben dem Dihydropyridin der Formel (I) einen antidepressiven Wirkstoff, unter mehreren anderen z.B. auch Maprotilin, enthalten.

Die WO-A-88/04173 beschreibt Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Fettsucht, Depressionen, Drogenmißbrauch und Narkolepsie; diese Zusammensetzungen enthalten einen Norepinephrin-Vorläufer, wie z.B. L-Tyrosin oder L-Phenylalanin, in Kombination mit einem Norepinephrin-Reuptake-Blocker, wobei als Norepinephrin-Reuptake-Blocker Desipramin, Imipramin, Amoxamin, Nortriptylin, Protriptylin und Maprotilin oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze genannt werden.

Neben den zahlreichen Patentveröffentlichungen, die die Verwendung von Maprotilin, insbesondere zusammen mit anderen, vorzugsweise ebenfalls antidepressiven Wirkstoffen, beschreiben, existieren auch einige Patentveröffentlichungen, die die Formulierung von Maprotilin, vorzugsweise in Kombination mit anderen Wirkstoffen, beschreiben.

So beschreibt die EP-A-0408496 eine feste pharmazeutische Darreichungsform in Form einer Retardformulierung, aus der der aktive Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch annähernd

pH-unabhängig und auch unabhängig von Enzymen der umgebenden Flüssigkeit auf ganz bestimmte und gezielte Weise abgegeben werden kann; unter den zahlreichen Wirkstoffen, die für eine solche Retardformulierung verwendet werden können, werden u.a. auch Antidepressiva, wie z.B. Maprotilin, genannt.

Nach der WO-A-93/07860 soll eine Überdosierung psychotroper Arzneimittel durch Zusammensetzungen, mit denen die Freisetzungsrates modifiziert werden kann, verhindert werden. In diesen Zusammensetzungen sind die psychotropen Wirkstoffe, unter denen auch tricyclische und tetracyclische antidepressive Mittel, wie Chlomipramin, Desipramin, Maprotilin, Amitriptylin, Imipramin usw. genannt sind, an Ionenaustauscher angelagert, wodurch die toxischen Nebenwirkungen, insbesondere bei einer Überdosierung der Mittel, verringert werden soll.

Aufgabenstellung der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung weiterer Verwendungsmöglichkeiten für Antidepressiva und insbesondere für Maprotilin, sowie dafür geeigneter pharmazeutischer Zubereitungen.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon als Wirkstoff zur inhalatorischen Applikation zur Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen. Es können auch zwei oder mehrere dieser Wirkstoffe in Kombination eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand ist die Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur inhalatorischen Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen, d.h. durch Verabreichung mittels Inhalation.

Weiterer Gegenstand ist eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie tri- und/oder tetracyclische Antidepressiva, und insbesondere Maprotilin, oder ein physiologisch annehmbares Salz davon zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnern enthält.

Geeignete physiologisch annehmbare Salze der tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva sind von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitete Säureadditionssalze, wie z.B. insbesondere Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleat, Tartrat, Citrat, Benzoat, 4-Methoxybenzoat, 2- oder 4-Hydroxybenzoat, 4-Chlorbenzoat, p-Toluolsulphonat, Methanosulphonat, Ascorbat, Salicylat, Acetat, Fumarat, Succinat, Lactat, Glutarat, Gluconat, Tricarballylat.

Die Verabreichung der Zusammensetzungen mittels Inhalation erfolgt erfindungsgemäß auf konventionellen, für derartige Verabreichungen üblichen Wegen, z.B. in Form eines handelsüblichen Dosieraerosols oder in Kombination mit einem Spacer. Beim Dosieraerosol wird ein Dosierventil mitgeliefert, mit dessen Hilfe eine dosierte Menge der Zusammensetzung verabreicht wird. Zum Versprühen vorgesehene Zusammensetzungen können beispielsweise als wässrige Lösungen oder Suspensionen formuliert und mittels eines Zerstäubers verabreicht werden. Aerosol-Sprühformulierungen, bei denen die Wirkstoffe entweder mit einem oder zwei Stabilisatoren in einem Treibmittel suspensiert werden (z.B. Tetrafluorethan (HFC 134a) und/oder Heptafluorpropan (HFC 227) können ebenfalls verwendet werden.

Zur Verabreichung mittels Inhalation bzw. Insufflation können die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung auch in Form von Trockenpulver-Zusammensetzungen formuliert werden, z.B. als

Wirkstoff-Softpellets oder als Wirkstoff-Pulvermischung mit einem geeigneten Trägerstoff, wie z.B. Lactose und /oder Glucose. Die Pulverzusammensetzungen können als Einmaldosis oder als Mehrfachdosis formuliert und verabreicht werden.

Die pharmazeutische Zubereitung enthält die tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva vorzugsweise in einer zur Behandlung der spezifischen Asthma- und/oder Atemwegserkrankung für eine Einzeldosis ausreichend wirksamen Menge. Die verabreichte Menge, insbesondere die jeweils zu verwendende Einzel- und/oder Tagesdosis richtet sich insbesondere nach Verabreichungsmethode, dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, und ist vom Arzt entsprechend der Schwere und Art der Erkrankung festzulegen. In der Regel enthalten die pharmazeutischen Zubereitungen das Maprotilin und/oder das physiologisch annehmbare Salz davon in einer Menge zwischen 0.01 und 3.0 mg, wobei diese Menge auch auf mehrere Einzelgaben verteilt sein kann, oder auch, je nach der Schwere der Erkrankung, mehrfach appliziert werden kann. Die Tagesdosis beträgt vorzugsweise 0.1-0.3 mg/kg/Tag, gegebenenfalls auf einzelne Gaben verteilt. Die Dosis pro Sprühstoß (Einmaldosis) kann 0.1 bis 5 mg/kg betragen, und liegt vorzugsweise bei 0.1- 2 mg/kg.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen werden vorzugsweise mittels eines Dosieraerosols oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung verabreicht.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können neben den tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva als Wirkstoff auch noch weitere damit kompatible Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung von Asthma- oder Atemwegserkrankungen, enthalten.

Als geeigneten Träger und/oder Verdünner enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise ein Treibgasaerosol, wie z.B. insbesondere Tetrafluorethan

und/oder Heptafluorpropan. Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Lecithine, Ölsäure.

Die pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Trockenpulver-Dosieraerosolen enthalten vorzugsweise Glucose und/oder Lactose als Trägersubstanz.

Tri- und/oder tetracyclische Antidepressiva, wie sie erfindungsgemäß verwendet werden, sind insbesondere Imipramin, Desipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Protryptilin, Trimipramin, Amoxapin und/oder insbesondere Maprotilin.

O. Wörner, Therapiewoche 35 (1985) 5312-5315 beschreibt die Therapie von Asthma mittels Maprotilin durch Applikation von Infusionen (physiologische Kochsalzlösung), und nachfolgender oraler Therapie.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Maprotilin und andere tri- und tetracyclische Antidepressiva nach einer inhalatorischen Applikation eine spasmolytische und anti-entzündliche Wirkung auf das bronchiale System haben; dies muß als um so überraschender angesehen werden, weil die bei O. Wörner, l.c. nach peroraler Verabreichung beschriebene antiasthmatische Wirksamkeit von Maprotilin seiner sedierenden und anxiolytischen Wirkung über das zentrale Nervensystem zugeschrieben wurde; danach wäre aber zu folgern, daß eine Applikation von Maprotilin durch Inhalation sinnlos wäre.

Mit der vorliegenden Erfindung wird deshalb eine Therapiemethode zur Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen bereitgestellt, die aufgrund der geringen erforderlichen effektiven Dosis ein einfaches Behandlungsverfahren darstellt, das insbesondere im akuten Fall, also während eines asthmatischen Anfalles, vom Patienten selbst leicht und sicher angewendet werden kann. Darüberhinaus lassen sich aufgrund einer lokalen Anwendung als Aerosol systemische Nebenwirkungen weitgehend vermeiden oder reduzieren.

Als Applikatoren zur Inhalation der das Maprotilin enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich im allgemeinen alle Applikatoren, die sich für Dosieraerosole oder eine Trockenpulver-Dosierformulierung eignen, wie z.B. für den Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum übliche Applikatoren, oder auch unter einem Treibgas zur Abgabe eines Sprays (als Dosieraerosol oder Trockenpulver-Dosierformulierung) stehende Geräte, wie sie ebenfalls für Inhalationen im Nasen-, Mund- und/oder Rachenraum Verwendung finden.

Eine weitere Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß man eine wässrige Maprotilinlösung, die gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Additive enthält, mittels eines Ultraschallverneblers appliziert, wie er z.B. im nachfolgenden Beispiel 1 beschrieben und als Teil der Figur 1 schematisch dargestellt wird.

Die nachfolgenden Beispiele sollen nun, zusammen mit den Figuren 1 bis 6, die Erfindung näher erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

In den Figuren bedeuten:

Figur 1 eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur Beatmung der Tiere mit Applikation von Aerosolen, erzeugt durch Ultraschallverneblung und gleichzeitiger Messung des pulmonalen Beatmungsdruckes;

Figur 2 eine schematische Darstellung der Versuchsprotokolls zur Histamin-induzierten Bronchokonstriktion (Applikation von Maprotilin als Aerosol);

Figur 3 eine schematische Darstellung der Versuchsprotokolls zur Serotonin (5-HT)-induzierten Bronchokonstriktion (Applikation von Maprotilin als Aerosol);

Figur 4 die Zeiteinwirkungskurve der bronchospasmolytischen Wirkung von Maprotilin-Aerosolen (0.1 %, 3 min, N=6) auf die Histamin-induzierte Bronchokonstriktion am narkotisierten Meerschweinchen;

Figur 5 die Zeiteinwirkungskurve der bronchospasmmolytischen Wirkung von Maprotilin-Aerosolen (0.1 %, 3 min, N=6) auf die Serotonin-induzierte Bronchokonstriktion am narkotisierten Meerschweinchen; und

Figur 6 die beobachteten Plasmaspiegel von Maprotilin nach trachealer/pulmonaler Applikation einer 0.3 % igen Maprotilin-HCl-Lösung mittels Ultraschallvernebler über 10 min. Ende der Verneblung = Zeitpunkt 0.

Versuchsdurchführungen

(a) Hemmung der Bronchokonstriktion am narkotisierten Meerschweinchen durch Maprotilin per Inhalationem:

Männliche und weibliche Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 400-500 g wurden in nüchternem Zustand durch i.p. Applikation von 1,2 mg/kg Urethan narkotisiert. Anschließend wurde bei den Tieren eine Trachealkanüle eingebunden und an eine Atempumpe angeschlossen. Die Beatmung erfolgte volumenkonstant. Zur Unterdrückung der Spontanatmung wurden die N. vagi durchgetrennt. Für die Applikation der Agonisten wurde die V. jugularis kanüliert. Die Applikation der wässrigen Maprotilinlösung erfolgte über einen Ultraschallvernebler, welcher in das Beatmungssystem integriert wurde (siehe Fig. 1). Bei gleichgehaltenem Volumen der künstlichen Beatmung unter Erhaltung der natürlichen Lungendurchblutung zeigen sich Kapazitätsänderungen in den Luftwegen durch Kontraktion oder Erschlaffung der Bronchialmuskulatur in einer Steigerung bzw. Senkung des pulmonalen Beatmungsdruckes, welcher über einen Druckaufnehmer im Seitenschluß gemessen wurde (siehe Fig. 1).

Der Versuchsablauf mit dem jeweiligen bronchokonstriktorischem wirksamen Mediator ist aus den Versuchsprotokollen in Fig. 2 und 3 ersichtlich. Histamin und Serotonin wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in einem Volumen von 0.1 ml/100 g Körpergewicht intravenös appliziert.

Ausgewertet wurden die Veränderungen des pulmonalen Beatmungsdruckes durch Applikation des Agonisten (Histamin, Serotonin) vor und nach der Behandlung mit Maprotilin-Aerosolen. Daraus errechnen sich die Prozent Spasmolyse zu den verschiedenen Zeitpunkten (siehe Figur 4 und 5).

Die graphischen Darstellungen in Fig. 4 und 5 zeigen für die Maprotilin-Aerosole eine ausgeprägte bronchospasmolytische Wirkung, wenn auch mit unterschiedlicher Dauer, gegen die verschiedenen Bronchokonstriktoren.

Die bronchospasmolytische Wirkung erreicht ein Maximum von 92,5 + 2,9 % gegen Histamin und von 93,2 + 5,2 % gegen Serotonin. Im Vergleich dazu ist mit Theophyllin nach systemischer Applikation in therapeutischer Dosierung von 5.6 mg/kg (unter gleichen Versuchsbedingungen wie für Maprotilin beschrieben) ein bronchospasmolytischer Effekt von 58.3 % zu erreichen.

(b) Hemmung der Bradykinin-induzierten Hyperreaktivität am narkotisierten Meerschweinchen durch Maprotilin per Inhalationem

Bei diesen Untersuchungen waren Versuchsanordnung und Präparation des Tieres die gleichen wie unter Punkt (a) beschrieben. Die Hyperreaktivität der Atemwege wurde durch die entzündliche Wirkung von Bradykinin (40 µg/kg/h i.v.) induziert. Ausgewertet wurde der Anstieg der Bronchialhyperreaktivität bei einer Gruppe von Kontrolltieren im Vergleich zu Gruppen von Tieren, welche mit Maprotilin-Aerosolen vorbehandelt wurden.

Die Hemmung der entzündungsbedingten bronchialen Hyperreaktivität durch Behandlung mit Maprotilin-Aerosolen erreicht ein Maximum von 85.6 %. Theophyllin hingegen erreicht nach systemischer therapeutischer Dosierung von 6 mg/kg eine entzündungshemmende Wirkung in der Bradykininhyperreaktivität von nur 48.8 %.

Die ausgezeichnete Maprotilin-Wirksamkeit als Aerosol ist auch vorteilhaft, da bei einer lokalen Anwendung (direkt am Wirkort) nur sehr geringe systemische Nebenwirkungen zu erwarten sind. In der oben genannten Aerosolbehandlung (0.3 % ige Maprotilin Hcl Lösung mittels Ultraschallvernebler über 10 Minuten) werden nur Plasmaspiegel von 120.7 ng/ml

erreicht, im Vergleich zu den therapeutisch wirksamen Konzentrationen von 200-300 ng/ml Maprotilin als Antidepressivum (Fig. 6).

Der derzeitige Stand des Wissens zu Maprotilin ließ eine bronchospasmolytische und antientzündliche Wirkung des Pharmakons per Inhalationem nicht erwarten.

Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen jedoch, daß Maprotilin oder dessen Salze als Aerosol verabreicht zur Behandlung von Asthma bronchiale in besonderer Weise geeignet ist.

Die Einmaldosis Maprotilin zur Inhalation liegt in der Regel im Bereich von 0.1 bis 5 mg/kg, und vorzugsweise von 0.1-2 mg/kg.

Die Beispiele 1 bis 4 beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosieraerosolen.

<u>BEISPIEL 1 - Dosieraerosol</u>		
<u>Wirkstoff</u>	<u>Soll pro Hub</u>	<u>Pro Aerosol</u> <u>% w/w</u>
Maprotilin HCl	0,500 mg	0,66 %
Stabilisator	0,075 mg	0,10 %
HFC 134a	75,500 mg	99,24 %

<u>BEISPIEL 2 - Dosieraerosol</u>		
<u>Wirkstoff</u>	<u>Soll pro Hub</u>	<u>Pro Aerosol</u> <u>% w/w</u>
Maprotilin HCl	0,250 mg	0,33 %
Stabilisator	0,038 mg	0,05 %
HFC 134a	75,500 mg	99,62 %

<u>BEISPIEL 3 - Dosieraerosol</u>		
<u>Wirkstoff</u>	<u>Soll pro Hub</u>	<u>Pro Aerosol</u> <u>% w/w</u>
Maprotilin HCl	0,500 mg	0,63 %
Stabilisator	0,075 mg	0,09 %
HFC 227	79,180 mg	99,2 %

<u>BEISPIEL 4 - Dosieraerosol</u>		
<u>Wirkstoff</u>	<u>Soll pro Hub</u>	<u>Pro Aerosol</u> <u>% w/w</u>
Maprotilin HCl	0,250 mg	0,32 %
Stabilisator	0,038 mg	0,05 %
HFC 227	79,180 mg	99,63 %

In den Beispielen 1 bis 4 wird mikronisiertes Maprotilin-HCl nach vorheriger Dispersion in einer geringen Menge Stabilisator in ein Suspensionsgefäß gegeben, in dem sich die Bulkmenge der Treibgaslösung befindet. Die entstehende Suspension wird mittels eines geeigneten Rührsystems (z.B. Hochleistungsmischer oder Ultraschall-Mischer) so lange dispergiert, bis eine ultrafeine Dispersion entsteht. Die Suspension wird dann kontinuierlich in einem für kalte Treibmittel- oder Druckfüllungen geeignete Abfüllequipment rezirkuliert. Alternativ kann die Suspension auch in einer geeigneten gekühlten Stabilisatorlösung in HFC 134a/227 hergestellt werden.

Die Beispiele 5 bis 7 beschreiben die Zusammensetzung und Herstellung von Dosier-Trockenpulverformulierungen

<u>BEISPIEL 5 - Dosier-Trockenpulverformulierung</u>	
<u>Wirkstoff</u>	mg/Dosis
Maprotilin (als Hydrochlorid)	0,500 mg

<u>BEISPIEL 6 - Trockenpulver-Dosierformulierung</u>		
<u>Wirkstoff</u>		mg/Dosis
Maprotilin Hydrochlorid		0,500 mg
Lactose Ph.Eur.	bis	2,5 mg oder
	bis	5,0 mg

<u>BEISPIEL 7 - Trockenpulver-Dosierformulierung</u>		
<u>Wirkstoff</u>		mg/Dosis
Maprotilin Hydrochlorid		0,250 mg
Lactose Ph.Eur.	bis	2,5 mg oder
	bis	5,0 mg

Im Beispiel Nr. 5 wird der Wirkstoff nach Mikronisierung unter Zugabe von Wasserdampf als Pellets mit einem MMAD zwischen 0.1 und 0.3 mm Durchmesser formuliert und über einen Mehrdosen-Pulver-Applikator zur Anwendung gebracht.

In den Beispielen 6 und 7 wird der Wirkstoff mikronisiert und Bulkmaterial mit der Lactose in den angegebenen Mengen vermischt und anschließend in einen Mehrdosen-Pulverinhalator gefüllt.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon zur Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen mittels inhalatorischer Applikation.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Antidepressivum Maprotilin verwendet.

3. Verwendung von tri- und/oder tetracyclischen Antidepressiva und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur inhalatorischen Behandlung von Asthma und/oder Atemwegserkrankungen.

4. Pharmazeutische Zubereitung zur inhalatorischen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß sie tri- und tetracyclische Antidepressiva zusammen mit zur Verabreichung mittels Inhalation geeigneten und dafür üblichen Trägern und/oder Verdünnern enthält.

5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antidepressivum Maprotilin.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4 oder 5 zur Verabreichung mittels Dosieraerosol oder in Form einer Trockenpulver-Dosierformulierung.

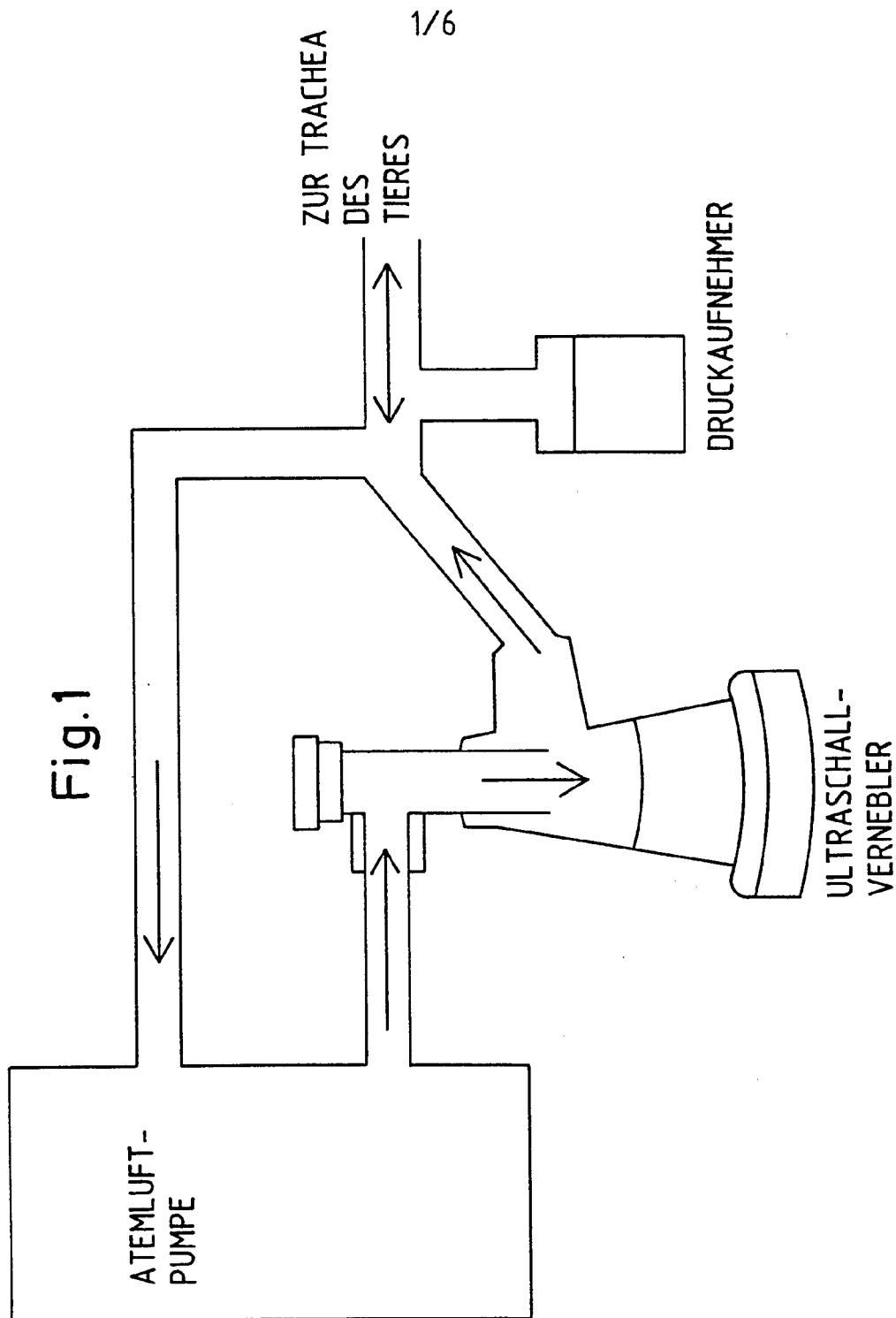
7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dosiereinheit zur Einzelverabreichung 0.01 bis 3.00 mg, vzw. 0.1-0.3 mg Maprotilin und/oder einem physiologisch annehmbaren Salz davon enthält.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der geeignete Träger und/oder Verdünner ein Treibgasaerosol ist.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgasaerosol Tetrafluorethan und/oder Heptafluorpropan ist.

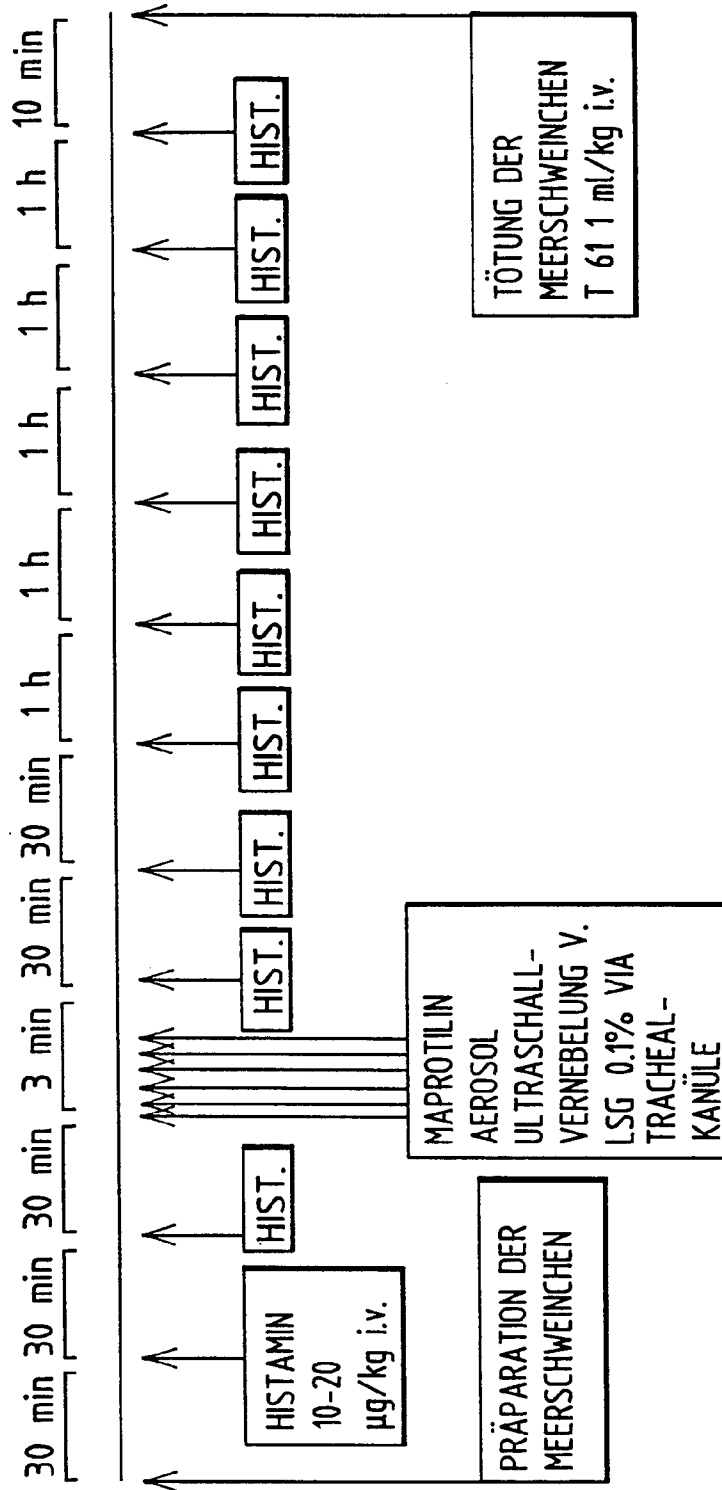
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgasaerosol oberflächenaktive Hilfsstoffe enthält.

11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Trockenpulver-Dosierformulierung Glucose und/oder Lactose enthält.



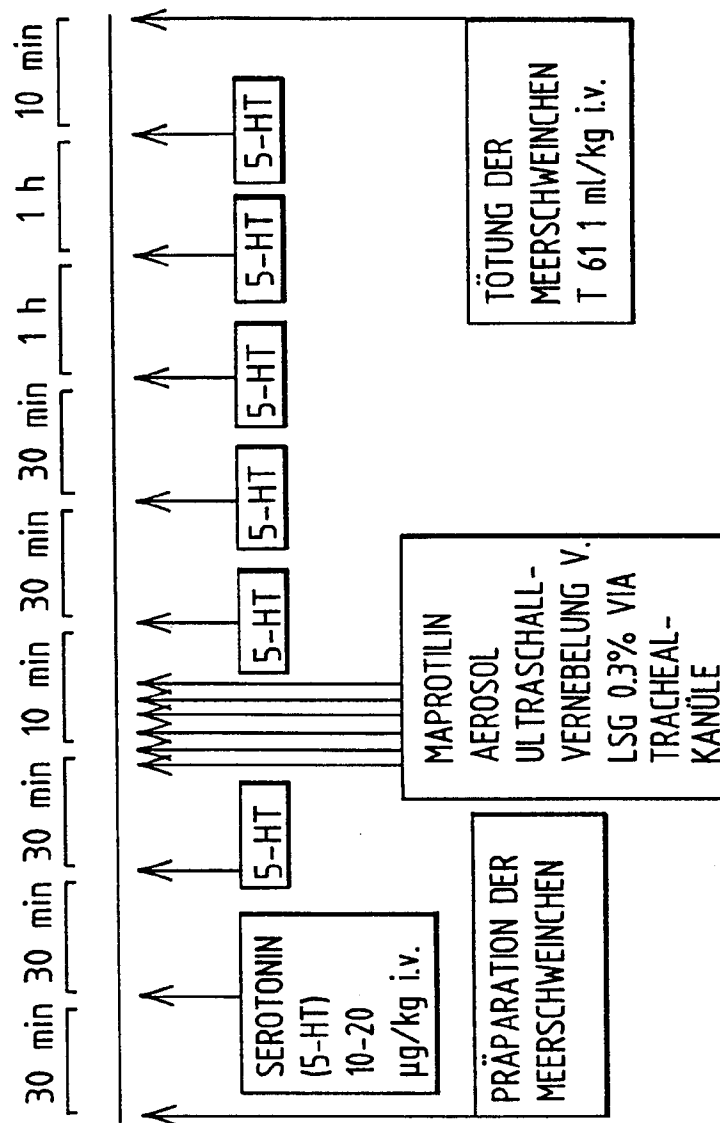
2/6

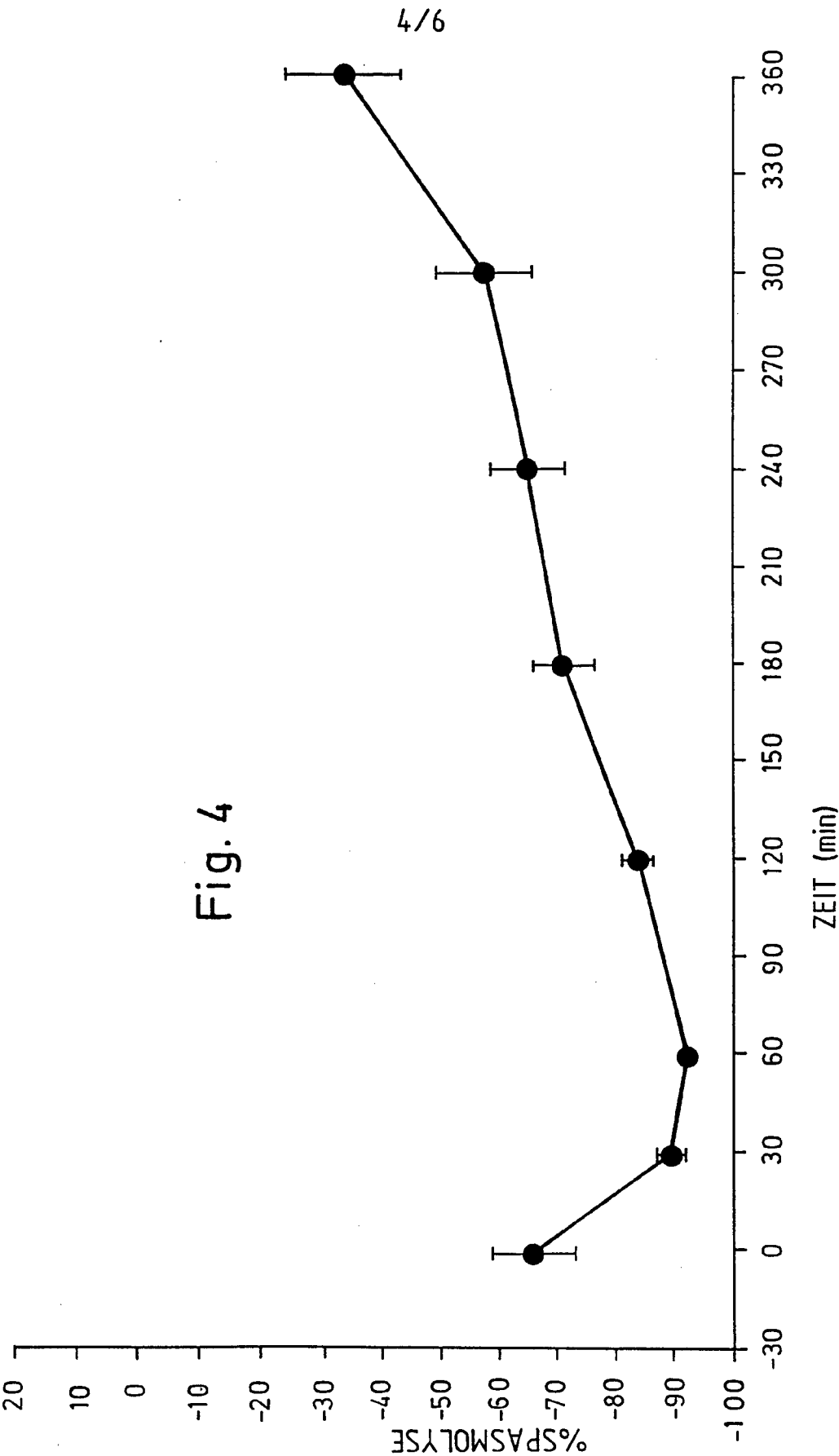
Fig. 2



3/6

Fig. 3





5/6

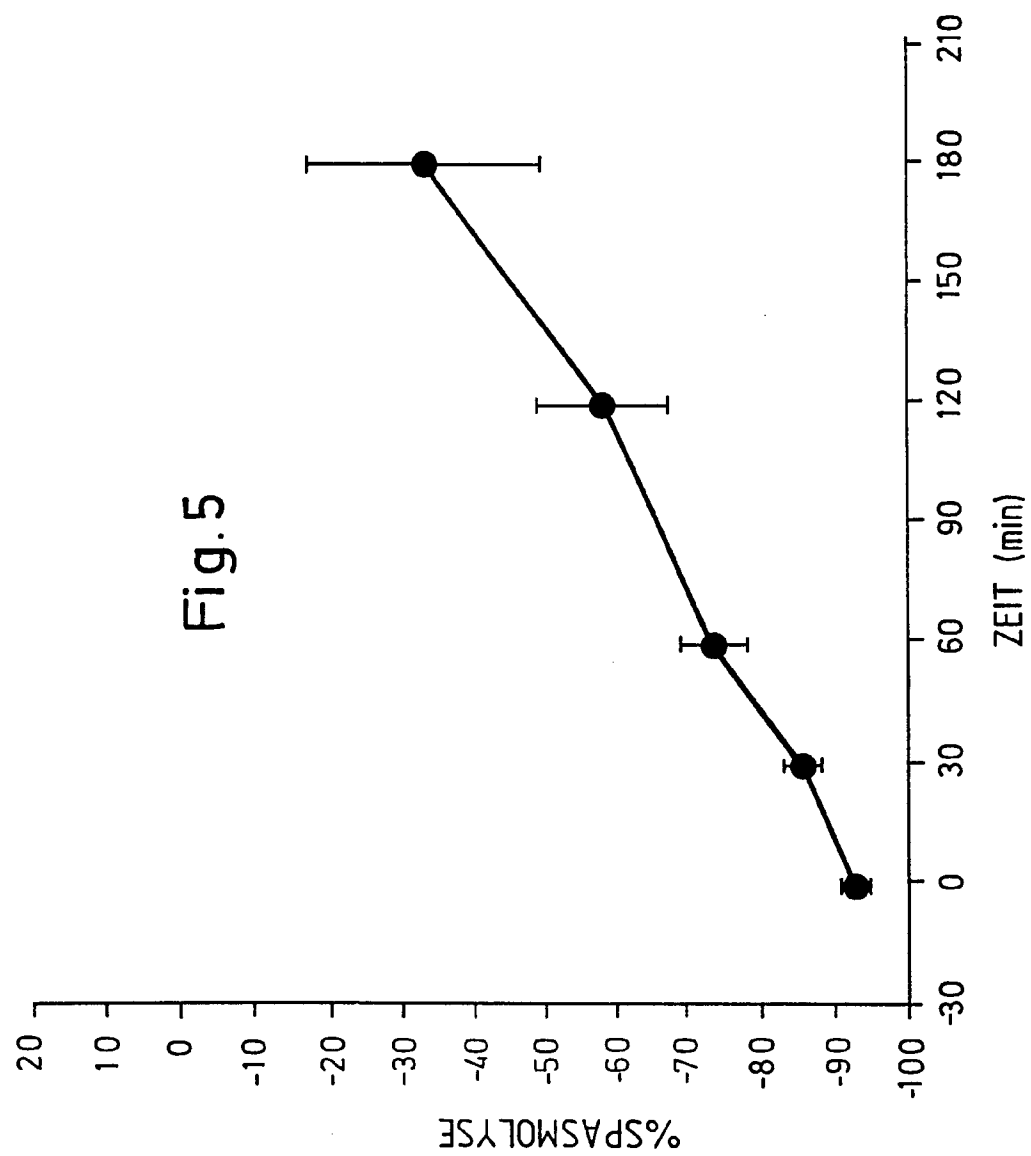
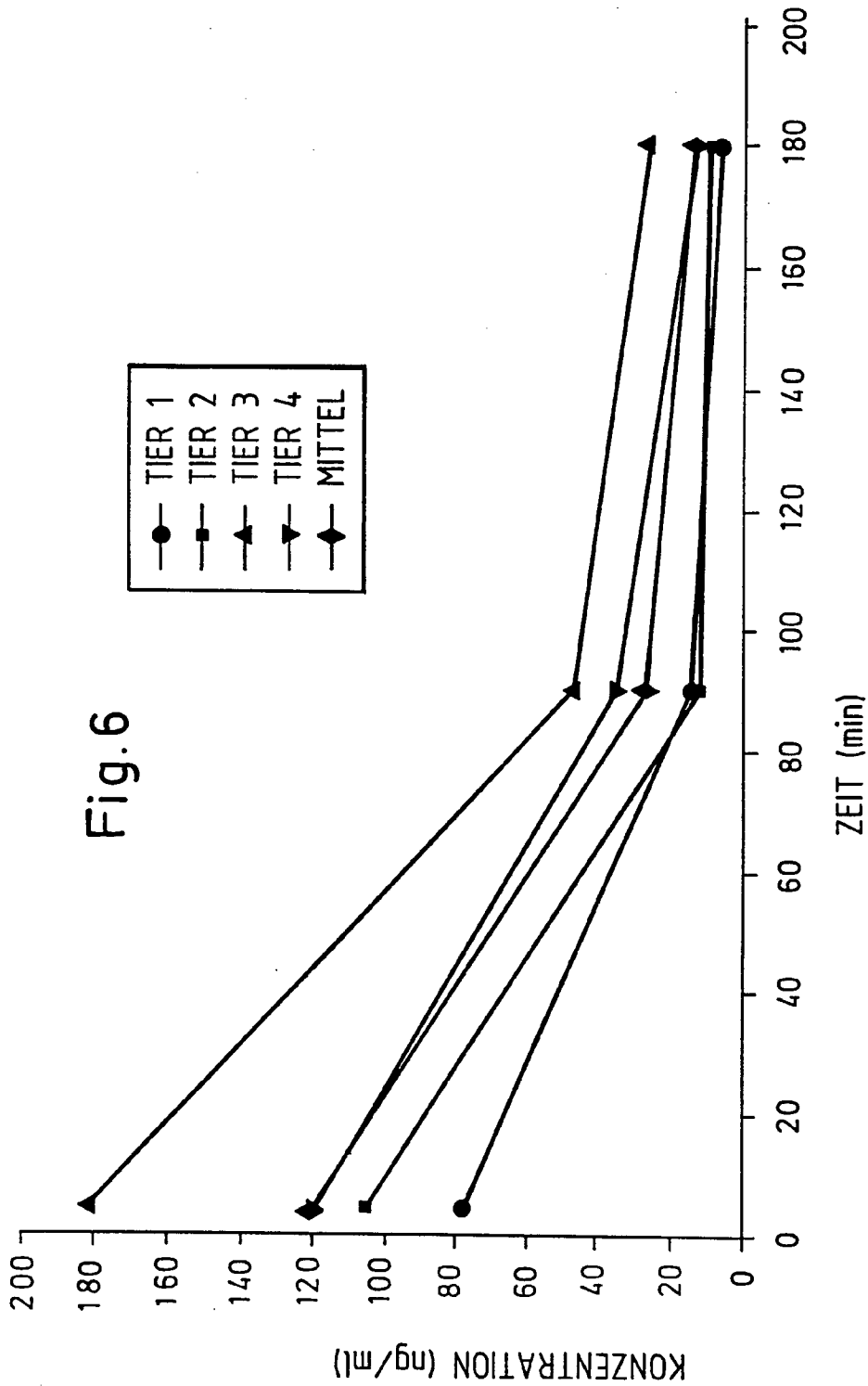


Fig. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/02204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,95 07262 (MERCK SHARP & DOHME ;COLLINS IAN JAMES (GB); LEESON PAUL DAVID (GB) 16 March 1995 *see claims 1-8; page 1, lines 1-14, and page 12, line 28 - page 13, line 2*	4,6
A	--- THERAPIEWOCHE, vol. 35, no. 46, 1985, pages 5312-5315, XP000575700 O. WÖRNER: "Asthma bronchiale. Erste Therapeutische Erfahrungen mit Maprotilin" cited in the application *see the whole document* -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 1996

Date of mailing of the international search report

21. 08. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Isert, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/02204

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DTSCH. MED. WOCHENSCHR., vol. 110, no. 12, 22 March 1985, pages 480-481, XP000575661 WTTENGEL: "Maprotilin in der Asthma-Therapie" *see the whole document* ---</p>	1-11
A	<p>ARZNEIM.-FORSCH., vol. 27, no. 9, 1977, pages 1698-1700, XP000574979 R. JACQUES: "Antagonism of non-steroidal anti-inflammatory drugs and narcotic analgesics against ethacrynic acid induced writhing" *see page 1699, table 3* ---</p>	1-11
A	<p>PNEVMOL. FTIZIAT., vol. 27, no. 2, 1990, BULGARIA, pages 29-34, XP000575680 R. SHISKOV : "Place of psychotropic agents in the treatment of bronchial asthma" *see abstract on pages 33-34* -----</p>	1-11

Information on patent family members

PCT/EP 96/02204

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02204

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/135

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,95 07262 (MERCK SHARP & DOHME ;COLLINS IAN JAMES (GB); LEESON PAUL DAVID (GB) 16.März 1995 * siehe Ansprüche 1-8; Seite 1, Zeilen 1-14, und Seite 12, Zeile 28 - Seite 13, Zeile 2 * ---	4,6
A	THERAPIEWOCHE, Bd. 35, Nr. 46, 1985, Seiten 5312-5315, XP000575700 O. WÖRNER: "Asthma bronchiale. Erste Therapeutische Erfahrungen mit Maprotilin" in der Anmeldung erwähnt * siehe das ganze Document * --- -/--	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Juli 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21. 08. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Insert, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02204

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DTSCH. MED. WOCHENSCHR., Bd. 110, Nr. 12, 22.März 1985, Seiten 480-481, XP000575661 WTTENGEL: "Maprotilin in der Asthma-Therapie" * siehe das ganze Dokument * ---	1-11
A	ARZNEIM.-FORSCH., Bd. 27, Nr. 9, 1977, Seiten 1698-1700, XP000574979 R. JACQUES: "Antagonism of non-steroidal anti-inflammatory drugs and narcotic analgesics against ethacrynic acid induced writhing" * siehe Seite 1699, Tabelle 3 * ---	1-11
A	PNEVMOL. FTIZIAT., Bd. 27, Nr. 2, 1990, BULGARIA, Seiten 29-34, XP000575680 R. SHISKOV : "Place of psychotropic agents in the treatment of bronchial asthma" * siehe Zusammenfassung auf Seiten 33-34 * -----	1-11

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentsfamilie gehören

PCT/EP 96/02204

Formblatt PCT/ISA:210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)